

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ — ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ***Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300 (вальпроат),
таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300 (вальпроат), таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг. Цей ПУР містить детальну інформацію про важливі ризики ЛЗ, заходи з їх мінімізації та шляхи отримання додаткової інформації про ризики та відсутню інформацію для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.

Інструкція для медичного застосування ЛЗ (ІМЗЛЗ) містить важливу інформацію для спеціалістів системи охорони здоров'я та пацієнтів про те, як слід застосовувати ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.

Важливі нові проблеми або зміни до актуальних будуть включені в оновлення ПУР для всіх торгових назв вальпроату.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Вальпроат дозволений за таких показань (відповідно до національних реєстрацій):

- Лікування епілепсії.
- Лікування маніакальних епізодів при біполярному розладі (БПР)**, коли препарати літію протипоказані або не переносяться. Продовження лікування після маніакального епізоду можна розглядати у пацієнтів із відповіддю на вальпроат у фазу гострої манії (відповідно до статті 31, рішення ЄС від 26 серпня 2010 р., процедура ЕМЕА/Н/А-31/1163).

Діючою речовиною є вальпроат, спосіб застосування – перорально.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ТА ЗАХОДИ ЩОДО МІНІМІЗАЦІЇ АБО ДОДАТКОВОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Важливі ризики ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300, а також заходи та діяльність із фармаконагляду, спрямовані на мінімізацію таких ризиків або їх подальшу характеристику, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, визначених для вальпроату:

- Конкретна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо коректного застосування, для медичних працівників та пацієнтів наведена у ІМЗЛЗ;
- Візуальне текстове застереження та піктограма на зовнішній упаковці; піктограма може бути додана на первинну упаковку (залежно від країни);
- Правовий статус ЛЗ – спосіб отримання ЛЗ пацієнтом (початок лікування та повторна оцінка фахівцем).

Разом ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300 ці заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризиків, згаданими у відповідних важливих ризиках, описаних у наступних розділах. Додаткові заходи включають ПЗВ (програма запобігання вагітності), спрямовану на мінімізацію впливу вальпроату під час вагітності, щоб звести до мінімуму ризики «тератогенності» й «порушень розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу». ПЗВ поєднує використання освітніх інструментів із заходами, спрямованими на контроль за належним

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви та лікарської форми лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

**БПР не зареєстровано в Україні для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.

доступом пацієнтів жіночої статі до вальпроату. У 2018 році було поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)) з метою підвищення обізнаності щодо нових рекомендацій в інформації про ЛЗ та інших заходів з мінімізації ризиків.

Крім того, були також розроблені навчальні матеріали, присвячені потенційному ризику порушень розвитку нервової системи (ПРНС) у дітей батьків чоловічої статі, які лікувалися вальпроатом протягом 3 місяців до зачаття. Додатково, у 2024 році було поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я для підвищення обізнаності щодо нових рекомендацій, пов'язаних з цим потенційним ризиком.

Освітні інструменти включають:

- Керівництво для співробітників системи охорони здоров'я (спільне для пацієнтів жіночої та чоловічої статей);
- Керівництво для пацієнтів жіночої статі;
- Керівництво для пацієнтів чоловічої статі;
- Форма щорічного ознайомлення з ризиками для пацієнтів жіночої статі;
- Картка пацієнта (спільна для пацієнтів жіночої та чоловічої статей).

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції буде постійно збиратися та регулярно аналізуватися, включаючи Регулярно оновлюваний звіт з безпеки (РОЗБ) з метою вжиття негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300 є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику, щоб ЛЗ можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це ризики, для яких є достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300. Потенційні ризики – це ризики, зв'язок яких із застосуванням ЛЗ можливий на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений та потребує подальшого вивчення. Відсутня інформація – це інформація з безпеки ЛЗ, яка наразі відсутня і потребує збору.

Таблиця - Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ідентифіковані ризики	Тератогенність ^a
	Порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після <i>внутрішньоутробного</i> впливу
Важливі потенційні ризики	Порушення розвитку нервової системи у дітей, народжених від батьків, які застосовували вальпроат до зачаття;
	Порушення розвитку нервової системи та/або вроджені вади розвитку у (не)народжених дітей аж до третього покоління осіб, які застосовували вальпроат
Відсутня інформація	Відсутня

^a Включаючи погіршення/втрату слуху внаслідок вад розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) та/або прямого токсичного впливу на слухову функцію в результаті внутрішньоутробного впливу вальпроату.

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

**БПР не зареєстровано в Україні для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.

Таблиця - Важливі виявлені ризики: тератогенність та порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу із відповідними заходами з мінімізації ризиків та додатковими заходами з фармаконагляду

Тератогенність^a Порушення розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру, після внутрішньоутробного впливу	
Докази зв'язку ризику із застосуванням ЛЗ	Доклінічні дані, база даних фармаконагляду (клінічні та післяреєстраційні дані) та світова наукова література.
Фактори ризику і групи ризику	<u>Фактори ризику</u> Ризик є дозозалежним для вроджених вад розвитку і, ймовірно, також дозозалежним для ПРНС, включаючи аутизм та РДУГ. Не можна встановити порогову дозу, нижче якої не існує жодного ризику. <u>Група ризику</u> Діти жіночої статі, жінки з репродуктивним потенціалом та вагітні жінки.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Зазначено у розділах «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції» ІМЗЛЗ. - ЛЗ, що відпускаються тільки за рецептом лікаря (крім того, дітям жіночої статі та жінкам з репродуктивним потенціалом необхідно почати прийом ЛЗ й перебувати під наглядом фахівця, який має досвід лікування епілепсії або БПР**). - Візуальне попередження, що відповідає тексту попередження та відповідній піктограмі на зовнішній упаковці (деталі узгоджуються на національному рівні). - Піктограма на первинній упаковці (деталі узгоджуються на національному рівні). Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Запроваджується ПЗВ. Вона поєднує використання освітніх інструментів із заходами, спрямованими на мінімізацію ризику вагітності під час лікування вальпроатом. Навчальні матеріали: - Керівництво для спеціалістів системи охорони здоров'я (спільне для пацієнтів жіночої та чоловічої статей). - Керівництво для пацієнтів жіночої статі. - Форма щорічного ознайомлення з ризиками для пацієнтів жіночої статі. - Картка пацієнта (спільна для пацієнтів жіночої та чоловічої статей). Доповнення до навчальних матеріалів: поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (DHPC).
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: - Подовження дослідження використання ЛЗ (VALNAC09343) для оцінки ефективності нових заходів із мінімізації ризику та подальшої характеристики схем призначення вальпроату. - Оцінка впливу вальпроату під час внутрішньоутробного розвитку на розвиток нервової системи (VALNAC09346/AVALON). - Сприйняття, поведінка, перспективи та бар'єри співробітників системи охорони здоров'я та пацієнтів щодо впровадження нових

^aДана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

**БПР не зареєстровано в Україні для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.

	(2018) заходів з мінімізації ризиків вальпроату в Європі: якісне неінтервенційне дослідження безпеки після реєстрації (PASS) (ERM0076).
--	---

a Включаючи погіршення/втрату слуху внаслідок вад розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) та/або прямого токсичного впливу на слухову функцію в результаті внутрішньоутробного впливу вальпроату.

РДУГ: розлад дефіциту уваги з гіперактивністю; БПР: біполярний розлад; ПРНС: порушення розвитку нервової системи; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ІМЗЛЗ: інструкція для медичного застосування лікарського засобу; ПЗВ: програма запобігання вагітності, DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я).

Таблиця - Важливий потенційний ризик: порушення розвитку нервової системи у дітей, народжених від батьків, які отримували вальпроат до зачаття з відповідними заходами з мінімізації ризику та додатковими заходами з фармаконагляду

Порушення розвитку нервової системи у дітей, народжених від батьків, які отримували вальпроат до зачаття	
Докази зв'язку ризику із застосуванням ЛЗ	База даних фармаконагляду (клінічні та післяреєстраційні дані) та світова наукова література.
Фактори ризику і групи ризику	Частота невідома
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Зазначено у розділах «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗЛЗ. ЛЗ відпускають лише за рецептом. Лікування вальпроатом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розладу (БПР)**. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Навчальні матеріали: • Керівництво для спеціалістів системи охорони здоров'я (спільне для пацієнтів жіночої та чоловічої статей); • Керівництво для пацієнтів чоловічої статі; • Картка пацієнта (спільна для пацієнтів жіночої та чоловічої статей). Доповнення до навчальних матеріалів: поширено Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (DHPC).
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: • Дослідження PASS батьківського впливу 2 (TANGO) - для подальшого вивчення зв'язку між впливом вальпроату з боку батька та ризиком розвитку порушень нервової системи і вроджених вад розвитку у потомства. • Доклінічне епігенетичне дослідження: дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих статевих клітин.

БПР: біполярний розлад; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ІМЗЛЗ: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я).

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

**БПР не зареєстровано в Україні для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.

Таблиця - Важливий потенційний ризик: порушення розвитку нервової системи та/або вроджені вади розвитку у (не)народжених дітей аж до третього покоління, які отримували вальпроат, з відповідними заходами з мінімізації ризику та додатковими заходами з фармаконагляду

Порушення розвитку нервової системи та/або вроджені вади розвитку у (не)народжених дітей аж до третього покоління, які отримували вальпроат	
Докази зв'язку ризику із застосуванням ЛЗ	База даних фармаконагляду (клінічні та післяреєстраційні дані) та світова наукова література.
Фактори ризику і групи ризику	Частота невідома
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: ЛЗ відпускають лише за рецептом Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Доклінічне епігенетичне дослідження: дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих та жіночих статевих клітин.

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1. Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Умовою отримання реєстраційного посвідчення є наведені нижче дослідження:

Розширення дослідження з використанням ЛЗ (VALNAC09343) (розширення завершеного дослідження з використанням ЛЗ [VALNAC07557]) (кат. 1)

Мета дослідження:

Оцінити ефективність нових заходів з мінімізації ризику та подальшої характеристики схем призначення вальпроату.

Оцінка впливу внутрішньоутробного застосування вальпроату на розвиток нервової системи (VALNAC09346/AVALON) (кат. 1)

Мета дослідження:

Характеристика порушень розвитку нервової системи у дітей, які зазнали або не зазнали *внутрішньоутробного* впливу вальпроату та/або інших протиепілептичних ЛЗ (ПЕЛЗ) із тривалим спостереженням: ретроспективне дослідження на основі кількох європейських джерел даних.

Це дослідження має на меті вивчити ризик і перебіг розвитку нервової системи, включаючи розлади аутистичного спектру (РАС) та синдром дефіциту уваги/гіперактивності (РДУГ), у немовлят, дітей і підлітків, які зазнали *внутрішньоутробного* впливу вальпроату та інших протиепілептичних ПЕЛЗ, з тривалим спостереженням від народження (максимально до 17 років).

Додатковою метою є дослідження частоти та характеристик незначних вроджених вад у дітей, які зазнали впливу вальпроату під час внутрішньоутробного розвитку.

Крім того, це дослідження має за мету оцінку фоновому ризику розвитку нервової системи у немовлят, дітей і підлітків, які не зазнали *внутрішньоутробного* впливу ПЕЛЗ, близько до загальної популяції, а також оцінку відносного ризику розвитку ПРНС у досліджуваній популяції з впливом вальпроату *внутрішньоутробно* порівняно з популяцією, яка зазнала впливу інших ПЕЛЗ і не зазнала впливу жодного ПЕЛЗ, окремо.

Дослідження PASS подальшого вивчення батьківського впливу (TANGO) — ретроспективне спостережне дослідження (кат. 1)

Мета дослідження:

Для подальшого вивчення зв'язку між впливом вальпроату з боку батька та ризиком розвитку порушень нервової системи і вроджених вад розвитку у потомства.

Доклінічне епігенетичне дослідження (кат. 1)

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

**БПР не зареєстровано в Україні для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.

Відповідно до зобов'язань ЕМА, дотримуючись наукових рекомендацій ЕМА та за підтримки групи експертів з епігенетики та поведінки тварин, компанія Санофі організовує дослідження для вивчення питань, запропонованих PRAC.

Мета дослідження:

Дослідити потенційний вплив вальпроату на епігеном чоловічих та жіночих статевих клітин на основі рекомендацій групи експертів (Наукова консультація ЕМА від 28 березня 2019 р.)

РДУГ: розлад гіперактивності з дефіцитом уваги; ПЕЛЗ: протиепілептичний препарат; РАС: розлад аутистичного спектру; ЕМА: Європейське агентство з лікарських засобів; PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки; ПРНС: порушення розвитку нервової системи; ПЗВ: програма запобігання вагітності; PRAC: Комітет з оцінки ризиків у фармаконагляді.

П.С.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Сприйняття, поведінка, перспективи та бар'єри співробітників системи охорони здоров'я та пацієнтів щодо впровадження нових (2018) заходів мінімізації ризиків застосування вальпроату в Європі: якісне неінтервенційне післяреєстраційне дослідження безпеки (PASS) (EPM0076) (Кат. 3).

Мета дослідження:

Метою дослідження є виявлення, кваліфікація та опис бар'єрів і причин недостатнього дотримання заходів мінімізації ризиків щодо вальпроату співробітниками системи охорони здоров'я, які призначають або відпускають вальпроат, включаючи міждисциплінарні чи спеціалізовані бар'єри, а також жінками з репродуктивним потенціалом/вагітними/дітям жіночої статі, які отримують вальпроат у Європі, включаючи сексуально неактивних жінок і жінок з інтелектуальними порушеннями або труднощами у навчанні.

PASS: післяреєстраційне дослідження безпеки.

*Дана частина надається у вигляді адаптованого перекладу з урахуванням вимог чинного законодавства України та торговельної назви лікарського засобу, зареєстрованої в Україні.

**БПР не зареєстровано в Україні для ЛЗ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300.